

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY

**As rescanning documents *will not* correct images,
Please do not report the images to the Image Problem Mailbox.**

10/070436

IC10 Recd PCT/PTO 19 MAR 2002

P22118

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : M. WATANABE et al.

Appl No. : Not Yet Assigned

PCT Branch

I.A. Filed : 20 September 1999

PCT/JP00/06398

For : PROCESS FOR THE PREPARATION OF CYCLIC LACTIC ACID OLIGOMERS

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner of Patents and Trademarks

Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 based upon Japanese Application No.11-265715 filed 20 September 1999. The International Bureau already should have sent a certified copy of the Japanese application to the United States designated office. If the certified copy has not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,
M. WATANABE et al.



Bruce H. Bernstein

Reg. No. 29,027

Reg No. 31,296

March 19, 2002
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1941 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191

WIPO

PCT

20.09.00

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/6398

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月20日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第265715号

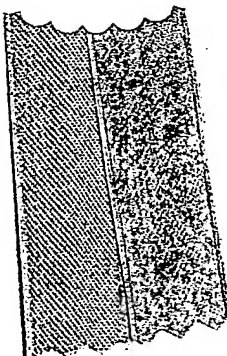
出願人

Applicant(s):

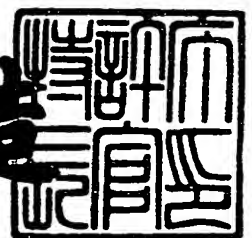
東海教育産業株式会社
天藤製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月27日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3087553

【書類名】 特許願
【整理番号】 99282
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/765
【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県秦野市鶴巻南5-8-2-208

【氏名】 渡邊 幹夫

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県秦野市渋沢1107-11

【氏名】 高野 二郎

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県厚木市愛甲891-4 グリーンウィンズⅠⅠ
202

【氏名】 石原 良美

【発明者】

【住所又は居所】 京都府福知山市篠尾新町3-100 エル・アルカサル
703号

【氏名】 村上 正裕

【特許出願人】

【識別番号】 596031963

【氏名又は名称】 東海教育産業株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 592066572

【氏名又は名称】 天藤製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100074505

【弁理士】

【氏名又は名称】 池浦 敏明

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 009036

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

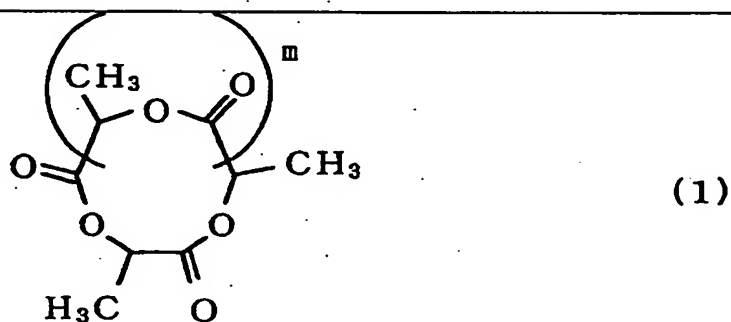
【書類名】 明細書

【発明の名称】 環状乳酸オリゴマーの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)

【化1】



(式中、mは1～21の数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式(2)

【化2】

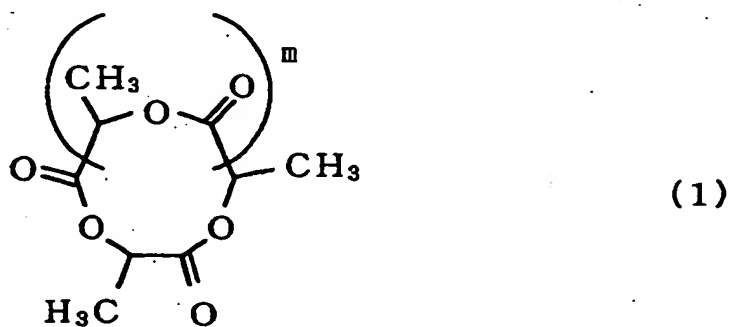


(式中、Rは脂肪族基又は芳香族基を示し、Yは酸素原子又はイオウ原子を示す)

で表されるリチウム化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法。

【請求項2】 下記一般式(1)

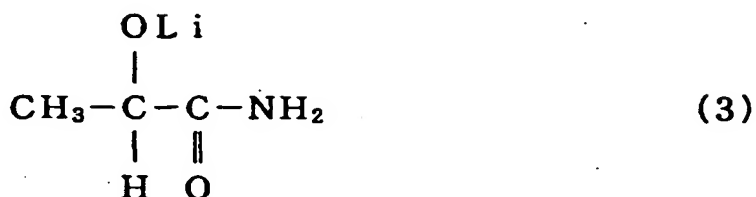
【化3】



(式中、mは1～21の数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、下記一般式 (3)

【化4】



で表されるリチウム化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は環状乳酸オリゴマーの製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

環状構造を有する乳酸オリゴマーは、腫瘍細胞増殖抑制剤（特開平3-193731号公報）や、抗悪性腫瘍剤（特開平9-227388号公報）等の医薬あるいはその中間体等として用いられる有用な化合物である。

このような乳酸オリゴマーを製造するための従来の方法は、乳酸を不活性雰囲気中で加熱下で脱水縮合した後、得られた反応生成物からオリゴマー成分を分離回収する方法である。

しかしながら、この従来法では、乳酸オリゴマーを選択的に生成させることは難しく、乳酸の脱水縮合工程で得られる乳酸ポリマーが高重合体を含む分子量分布の広いものであるため、クロマトグラフィー等の分離手段を用いて、乳酸オリゴマーを分離回収する必要があった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、環状乳酸オリゴマーを効率よく製造方法するための新しい方法を提供することをその課題とする。

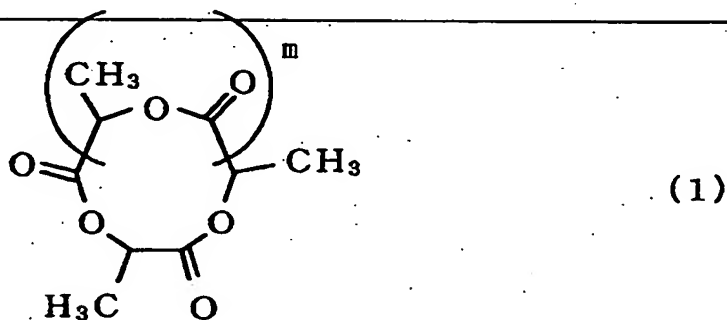
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、下記一般式（１）

【化５】



（式中、 m は１～２１の数を示す）

で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式（２）

【化６】

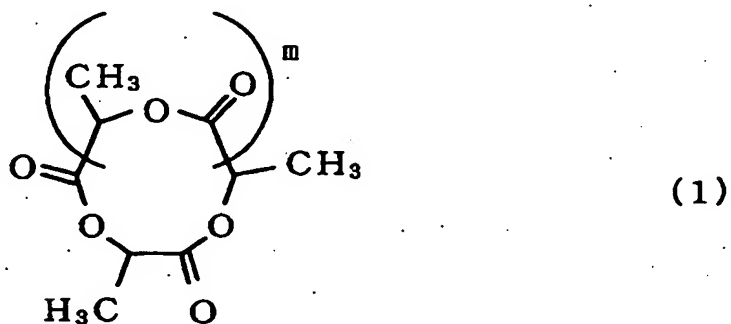


（式中、 R は脂肪族基又は芳香族基を示し、 Y は酸素原子又はイオウ原子を示す）

で表されるリチウム化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法が提供される。

また、本発明によれば、下記一般式（１）

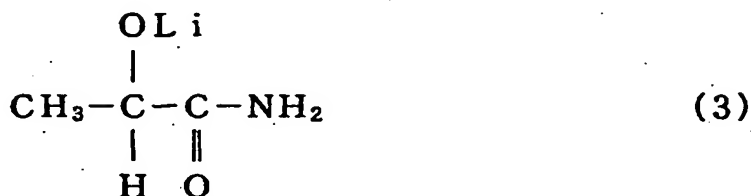
【化７】



（式中、 m は１～２１の数を示す）

で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、下記一般式 (3)

【化 8】



で表されるリチウム化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法が提供される。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明により環状乳酸オリゴマーを製造するには、原料乳酸として、乳酸2分子が脱水縮合したラクチド（3，6-ジメチル-1，4-ジオキサン-2，5-ジオン）を用い、このラクチドを、下記一般式 (2) で表されるリチウム化合物の存在下で反応させる。

【化 9】



前記式中、Yは酸素原子 (O) 又はイオウ原子 (S) を示し、Rは脂肪族基又は芳香族基を示す。

前記脂肪族基には、鎖状及び環状のものが包含され、その炭素数は1～12、好ましくは1～6である。このような脂肪族基には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、オクチル、ドデシル等の鎖状アルキル基やシクロアルキル基が包含される。

前記芳香族基には、アリール基及びアリールアルキル基が包含され、その炭素数は6～12、好ましくは6～10である。アリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

【0006】

前記リチウム化合物は、n-ブチルリチウム等のアルキルリチウムにR-YHを反応させることによって得ることができる。

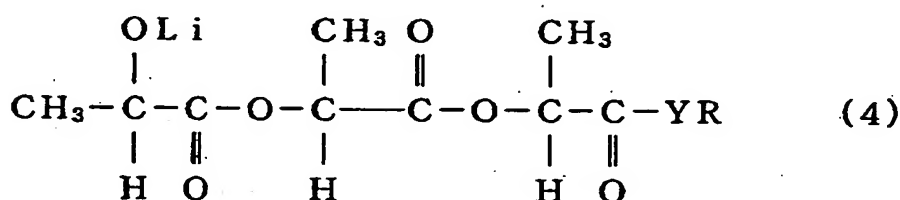
【0007】

前記反応を実施する場合、リチウム化合物（R-YLi）の使用割合は、ラクチド1モル当たり、1～0.1モル、好ましくは0.2～0.3モルの割合である。反応温度は-100～0℃、好ましくは-78～-50℃である。反応は、-78～-50℃の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。反応は、好ましくは反応溶媒の存在下で実施される。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン等の環状エーテルの他、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応雰囲気としては、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気が用いられる。反応圧力は特に制約されず、好ましくは常圧である。

【0008】

前記環状乳酸オリゴマーの生成反応のメカニズムを検討すると、先ず、リチウム化合物とラクチドとが反応して、下記一般式（4）

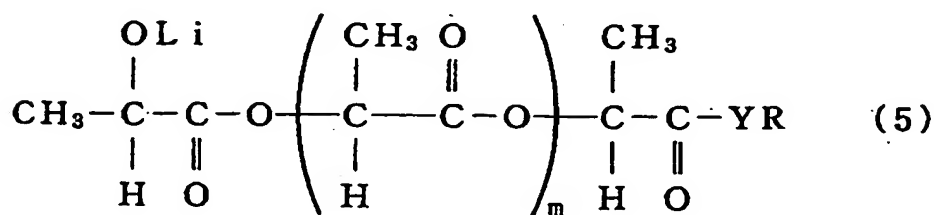
【化10】



（式中、Y及びRは前記と同じ意味を有する）

で表される鎖状乳酸誘導体が生成し、この化合物にラクチドが反応して、下記一般式（5）

【化11】



（式中、m、Y及びRは前記と同じ意味を有する）

で表される鎖状乳酸オリゴマーが生成し、この化合物は、それからRYLiが脱離し、環化し、これにより、前記一般式（1）の環状乳酸オリゴマーが生成する

ものと考えられる。

【0009】

前記のようにして得られる乳酸オリゴマーの組成は、反応助剤として用いるリチウム化合物によって変化し、リチウム化合物として炭素数1～3のアルキルアルコールのリチウム化合物（ROH、R：炭素数1～3のアルキル基）を用いる場合には、~~環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物（環状乳酸オリゴマーの割合：80～85wt%）~~が得られるが、リチウム化合物としてトープチルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのリチウム化合物や、チオフェノール化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

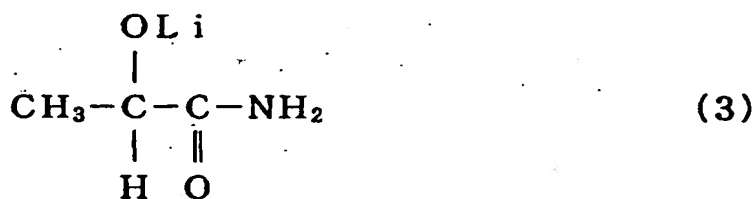
【0010】

本発明により得られる環状乳酸オリゴマーにおいて、その重合度mは、1～30、好ましくは1～21である。

【0011】

本発明においては、リチウム化合物として、下記一般式（3）で表される乳酸アミドのリチウム化合物を用いる以外は前記と同様にして反応を行うことによっても、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

【化12】



【0012】

【実施例】

次に本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。

【0013】

実施例1

窒素雰囲気下、50mlニロナス型フラスコに0.033g（1.03mmo1）のメタノールを溶かしたTHF溶液（2ml）を加え、アセトンバスで－7

8℃まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.576 g (4.00 mmol) の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dioneを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え攪拌し、室温まで4時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml加え、さらに水10 mlを加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晚乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物0.551 g (回収率90.5%)を、環状オリゴマーと鎖状オリゴマーの重量比率84:16で得た。

【0014】

実施例2

窒素雰囲気下、50 ml ニロナス型フラスコに0.054 g (1.17 mmol) のエタノールを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え、アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.576 g (4.00 mmol) の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dioneを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え30分間攪拌した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml加え、さらに水10 mlを加えてアセトンバスをはずし室温に戻した。その後エーテル20 mlで8回抽出し、エーテル層を飽和食塩水30 mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、1時間攪拌乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物0.535 g (回収率84.9%)を、環状オリゴマーと鎖状オリゴマーの重量比率82:18で得た。

【0015】

実施例3

窒素雰囲気下、50 ml ニロナス型フラスコに0.062 g (1.03 mmol)

1) の2-プロパノールを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え、アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64ml(1.00mmol)のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.576g(4.00mmol)の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dioneを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え攪拌し、室温まで4時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2ml加え、さらに水10mlを加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晚乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物0.589g(回収率92.3%)を、環状オリゴマーと鎖状オリゴマーの重量比率80:20で得た。

【0016】

実施例4

窒素雰囲気下、25mlニロナス型フラスコに0.074g(1.00mmol)のtert-ブタノールを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え、アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64ml(1.00mmol)のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.434g(3.01mmol)の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dioneを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2ml加え、さらに水10mlを加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晚乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸0.537g(回収率82.5%) ($[\alpha]_D^{25} = +125.1^\circ$ 、mp = 132.5~133.4℃)を得た。

【0017】

実施例6

窒素雰囲気下、50 ml ニロナス型フラスコに0.117 g (1.06 mmol) のチオフェノールを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え、アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.576 g (4.00 mmol) の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dioneを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え攪拌し、4時間かけて室温まで徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml 加え、さらに水10 mlを加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晚乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物0.612 g (回収率88.3%)を得た。このものは、NMRの解析により、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸を96:4の重量比率で含有するものであった。

生成物のうち0.238 gをシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:エーテル=1:2)を用いて単離精製を行い5つの留分(fraction No. 10-1~10-5)を得た。

【0018】

実施例6

窒素雰囲気下、室温で50 ml ニロナス型フラスコにS-(-)-乳酸アミド0.089 g (1 mmol) のTHF 3 ml溶液を加え、-78℃でn-ブチルリチウム0.64 ml (1.00 mmol) を作用させ15分間かき混ぜた後、L-(-)-ラクチド0.576 g (4 mmol) のTHF 2 ml溶液を加え30分間反応させ、-78℃から0℃まで昇温して1.5時間反応させた。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を5 ml 加え室温に戻した後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し(NMR δ 0.140)、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;エーテル:ヘキサン=2:1)により3つに分離した。

【0019】

【発明の効果】

本発明によれば、環状乳酸オリゴマーを収率良く製造することができ、その産業的意義は多大である。

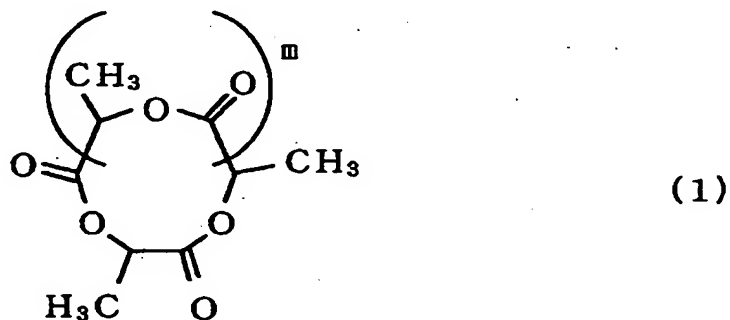
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 環状乳酸オリゴマーを効率よく製造方法するための新しい方法を提供する。

【解決手段】 下記一般式(1)

【化1】



(式中、mは1～21の数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式(2)

【化2】



(式中、Rは脂肪族基又は芳香族基を示し、Yは酸素原子又はイオウ原子を示す)

で表されるリチウム化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第265715号
受付番号	59900911980
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成11年 9月22日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成11年 9月20日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[596031963]

1. 変更年月日	1996年 3月 7日
[変更理由]	新規登録
住 所	神奈川県伊勢原市下糟屋164番地
氏 名	東海教育産業株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[592066572]

1. 変更年月日	1993年 8月31日
[変更理由]	住所変更
住 所	京都府福知山市笹尾町995番地
氏 名	天藤製薬株式会社